

STIC-ILL

108/2

From: Kwon, Brian-Yong  
Sent: Thursday, August 01, 2002 7:08 PM  
To: STIC-ILL

406627

1. antitumor activity of a new low immunosuppressive derivative of podophyllotoxin (GP-11) and its mechanisms, Wang et al., 1993, Anti-Cancer Drug Des., 8(3), 193-202
2. Impairments in metabolism of superoxide radicals in liver tissue of tumor-bearing mice during development of Ehrlich ascites carcinoma and the normalizing effect of ruboxyl, Gurevich et al., 1993, Vopr. Med. Khim, 39(6), 16-20.

Brian-Yong S. Kwon  
Patent Examiner, Pharm-D.  
CMI-2BO3, AU 1614  
(Tel) 703-308-5377

769473

8363863

Scientific and Technical  
Information Center  
USPTO 05 RECD  
PAT. & T.M. OFFICE  
COMPLETED

С. М. Гуревич, Л. С. Вартанян, Л. Г. Наглер  
**НАРУШЕНИЯ В МЕТАБОЛИЗМЕ СУПЕРОКСИДНЫХ РАДИКАЛОВ В ПЕЧЕНИ МЫШЕЙ-ОПУХОЛЕНОСИТЕЛЕЙ ПРИ РАЗВИТИИ АСЦИТНОГО РАКА ЭРЛИХА И ИХ НОРМАЛИЗАЦИЯ ПОД ВЛИЯНИЕМ РУБОКСИЛА**

Институт химической физики им. Н. Н. Семёнова РАН,  
Москва

Свободным радикалам отводятся существенная роль в этиологии и патогенезе злокачественного роста. При развитии опухолевого процесса в печени животных-опухоленосителей показаны стадийные изменения в активности защитных ферментов [9]. Для большого числа опухолей обнаружено существенное снижение активности супероксиддисмутазы, локализованной в митохондриальном матриксе (Mn-СОД) [26]. Вместе с тем открытый оставался вопрос об активности ферментных систем образования супероксидных радикалов, что было связано с отсутствием в литературе корректных и удобных методов определения скоростей образования этих радикалов в различных субклеточных органеллах.

В последние годы был разработан ЭПР-метод количественного определения скоростей образования супероксидных радикалов в мембранах субклеточных органелл [2, 13, 14], что позволило проводить сопоставление активности систем радикалообразования и детоксикации радикалов в случае несбалансированных изменений в обеих системах судить о нарушении в свободнорадикальном статусе организма.

В настоящей работе представлены данные о влиянии развивающейся опухоли на состояние системы генерирования и утилизации супероксидных радикалов в различных субклеточных органеллах печени опухоленосителей.

В последнее десятилетие широкое клиническое применение в химиотерапии рака получили лекарственные препараты из класса антрациклиновых антибиотиков. Антрациклические антибиотики сложны по своему действию. Они интеркалируют в ДНК, непосредственно связываются с кардиолипином, хелируют физиологически важные ионы металлов, ингибируют убихинонзависимые ферменты, сердечную метгемоглобинредуктазу, индуцируют топоизомеразу II [21]. Антрациклические антибиотики восстанавливаются до семихинонных радикалов ферментными системами митохондрии и ядер. Семихинонные радикалы далее вступают в редокс-цикл, в результате чего образуются супероксидные радикалы, перекись водорода, гидроксильные радикалы. Свободные радикалы могут быть также причиной токсического и фармакологического действия препаратов этого класса [28].

В связи с этим проводятся исследования по химической модификации антрациклинов с целью получения соединений, обладающих противоопухолевой активностью при ограниченной способности к вступлению в редокс-цикл. Одним из перспективных подходов в этом направлении яв-

ляется присоединение к молекуле антрациклинового антибиотика стабильного нитроксильного радикала [16, 17]. Как было показано на примере рубоксила (эмоксила) — аналога рубомицина, содержащего в структуре нитроксильный радикал пиперидинового ряда, присутствие в одной молекуле модифицированного антибиотика антрациклинового фрагмента и нитроксильного радикала приводит к прямому переносу электрона от семихинона антрациклина на нитроксильный радикал, тем самым снижается участие антрациклинового семихинона в редокс-цикле, приводящее к образованию свободных радикалов [11].

Рубоксил по сравнению с рубомицином характеризуется более высокой противоопухолевой активностью, спектр его действия шире. LD<sub>50</sub> для рубоксила составляет 44 мг/кг, что в 8 раз выше, чем для рубомицина. Эффективность рубоксила при однократном введении такая же, как при многократном введении рубомицина. Рубоксил отличается меньшей кардиотоксичностью [5, 17]. При объяснении кардиотоксического действия антрациклинов исходит из того, что сердечная ткань при высоком уровне окислительного метаболизма характеризуется низким уровнем активности защитного фермента СОД, что и делает сердечную ткань мишенью для свободнорадикального повреждения [28].

В связи с этим в задачу настоящей работы входило выяснение влияния рубоксила на активность ферментных систем образования супероксидных радикалов и их детоксикации у интактных животных и животных-опухоленосителей.

**Методика.** Работа проведена на безлинейных белых мышах-самцах массой 18—20 г. Рубоксил вводили однократно внутрьбрюшно в дозе 10 мг/кг в дистиллированной воде интактным животным и животным-опухоленосителям на 6-й день после перевивки асцитной карциномы Эрлиха. На каждую экспериментальную точку использовали по 10 животных. Мышей декапитировали. Из перфузированной печени интактных животных и животных опухоленосителей выделяли фракции микросом, митохондрий, ядер и цитозола. Из митохондриальной фракции после озвучивания на ультразвуковом дезинтеграторе УЗДН-2Т осаждали субмитохондриальные частицы (СМЧ), супернатант использовали для определения активности Mn-СОД. Активность Си, Zn-СОД в цитозоле определяли по восстановлению тетранитротетразолиевого синего в системе ксантина—ксантиноксидаза [1], Mn-СОД — по окислению цитохрома с в той же системе [22]. Скорость образования супероксидных радикалов определяли методом ЭПР по окислению 2,2,6, 6-тетраметил-4-оксопиперидина до соответствующего нитроксильного радикала в микросомах по методу [13], в СМЧ — по методу [14], в ядрах — по методу [2]. Согласно данным [8] по фармакокинетике рубоксила, через 5—6 ч после введения препарат выводится из организма, в основном через желчь и мочу, в неизменном виде. В соответствии с этими данными в наших экспериментах для выбранных временных интервалов образцы микросом, митохондрий и ядер не давали сигнала ЭПР от рубоксила.

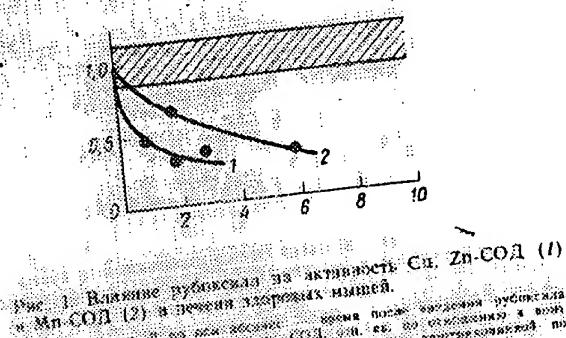


Рис. 1. Влияние рубоксила на активность Cu, Zn-SOD (1) и Mn-SOD (2) в печени здоровых мышей.

Для характеристики Cu, Zn-SOD проводили электрофорез суперовитиантов печени мышей в 7,5 % агаризованном геле по методу [27]. Активность СОД после электрофореза определяли с помощью д-нитротетразолиевого синего [18].

Результаты и обсуждение. Исследование по влиянию рубоксила на метаболизм супероксидных радикалов в печени здоровых животных проходили в течение 6 сут после введения рубоксила. На рис. 1 показано влияние рубоксила на активность Cu, Zn-SOD, локализованной в цитозоле, и на активность суммарной СОД митохондрий. По нашим данным, при использовании метода выделения митохондрий активность Cu, Zn-SOD, локализованной в межмембранным пространстве митохондрий, составляет около 5 % от активности СОД матрикса, т. е. СОД митохондрий практически представлена. На рис. 1 видно, что введение рубоксила вызывает существенное снижение активности обоих типов СОД, которая не восстанавливается в течение всего времени наблюдения.

Снижение активности Cu, Zn-SOD, как и других защитных ферментов, наблюдалось при введении мышам адринамина [30]. Уменьшение активности авторы связывают не с прямым действием на эти ферменты радикалов, образующихся при метаболизме антибиотика, а с общим торможением биосинтеза белков в ДНК под влиянием адринамина. На разных сроках после введения терапевтических и токсических доз рубоксицина и рубоксила также наблюдали торможение синтеза ДНК в различных органах мышей и крыс [17, 15].

Мы провели электрофоретический анализ образцов Cu, Zn-SOD из печени здоровых мышей и мыши через 2 и 6 сут после введения им рубоксила. В цитозоле контрольных животных обнаруживается несколько ферментативно активных полос (3–4 полосы), прием интенсивность их уменьшается при переходе от самой медленной полосы к самой быстрой. Из данных литературы известно, что практически все органы различных животных содержат гетерогенную Cu, Zn-SOD. Предполагают, что множественные варианты СОД возникают в тканях в результате модификации фермента активными формами кислорода, причем изменение в электрофоретической картине наблюдалось в условиях повышенного генерирования активного кислорода *in vitro* [24], так и *in vivo* [10, 23, 29]. После

введения животным рубоксила мы не обнаружили изменения электрофоретической картины цитозоля печени мышей. Отсутствие таких изменений может свидетельствовать о том, что уменьшение активности Cu, Zn-SOD после введения рубоксила связано не с окислительной модификацией фермента, а, возможно, с торможением биосинтеза СОД.

Наряду с активностью СОД были прослежены изменения в скорости образования супероксидных радикалов в микросомальных, митохондриальных и ядерных мембранных. Образование супероксидных радикалов в микросомальных и ядерных мембранных связывают с функционированием НАДН- и НАДФН-зависимых дегидрогеназ, цианохрома p-450, а также флавинсодержащих монооксидаз [25]. В СМЧ радикалы образуются в результате autoокисления убисемихинона НАДН-дегидрогеназы [6, 19].

Процессинговые замы исследования по доле одновременного восстановления кислорода в цепях переноса электронов в различных субклеточных органеллах печени крыс показали, что характерной особенностью микросомальных мембран является очень высокая доля (75 %) однозарядного переноса в отличие от митохондриальной и ядерной цепей, где эта величина составляет 2 или 3–4 % соответственно [2, 3].

По количеству белка в гепатоцитах микросомальная и митохондриальная фракции близки между собой в клетке каждой. Интенсивность поглощения кислорода объемной фракции зависит от используемых субстратов. В условиях свободного окисления НАДФН скорость поглощения кислорода микросомами печени крыс составляет, по нашим данным, около 30 % от соответствующей величины в СМЧ. Отсюда можно сделать заключение, что при использовании субстрата основным источником супероксидных радикалов в изученных субклеточных органеллах является микросомальная мембрана.

Рубоксила не вызывает изменений в величинах скоростей образования супероксидных радикалов в микросомальных и митохондриальных мембранных в через 2 сут снижает в 2 раза скорость образования радикалов О<sub>2</sub><sup>•</sup> в ядрах, причем, как и в случае с СОД, это снижение не восстанавливается и через 6 сут после введения препарата.

Рассматривая СОД как регуляторный фермент при развитии заболеваний, а патогенез которых существенен вклад кислородных радикалов, наиболее важным представляется не просто установление факта повышения или понижения активности СОД, а сопоставление уровня активности СОД с уровнем генерирования О<sub>2</sub><sup>•</sup> в тех же условиях.

В качестве характеристики, позволяющей судить о состоянии системы О<sub>2</sub><sup>•</sup> – СОД, мы предлагаем использовать отношение скорости образования супероксидных радикалов в данной структуре к активности СОД, соответствующей комплементаризации. Поскольку в настоящее время выявлены далеко не все источники супероксидных радикалов в каждой из структур, этот по-

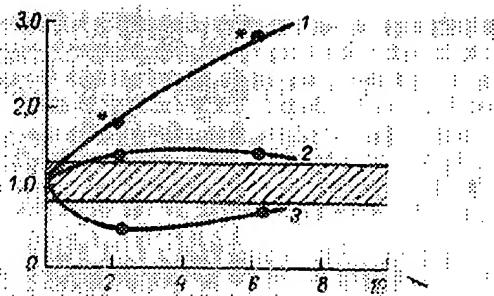


Рис. 2. Влияние рубоксила на отношение скорости образования супероксидных радикалов к активности СОД соответствующей компартиментализации для СМЧ (1), микросом (2) и ядер (3) печени зверейых мышей.

По оси ординат — отношение скорости образования супероксидных радикалов к активности Си, Zn-СОД для микросом и ядер в отношении к активности Си, Zn-СОД для СМЧ или же к активности в контроле.

какатель на данном этапе исследований является качественным. Изменение отношения скорости образования супероксидных радикалов к активности СОД при развитии патологического состояния указывает на нарушение регуляции в метаболизме супероксидных радикалов. Увеличение этого отношения по сравнению с его значением в норме может свидетельствовать об интенсификации свободнорадикальных процессов, протекающих при участии супероксидных радикалов.

В качестве довода в пользу правомочности и целесообразности введения относительного показателя уровня свободнорадикальных процессов можно привести следующие данные. В современной свободнорадикальной теории старения существенная роль отводится нарушениям в системе супероксидный радикал — СОД. При попытке проанализировать между активностью СОД и максимальной продолжительностью жизни различных видов не удалось выявить линейной связи между этими показателями. И только отношение активности СОД к удельной скорости метаболизма с высоким коэффициентом коррелирует с максимальной продолжительностью жизни млекопитающих различных видов [20]. При этом предполагалось, что величина удельной скорости метаболизма, определяемая по скорости утилизации кислорода в тканях, пропорциональ-

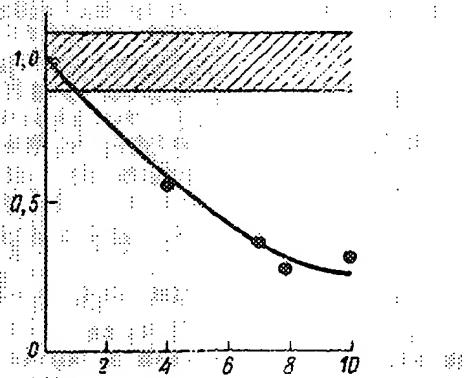


Рис. 3. Изменение активности Mn-СОД в митохондриях печени опухоленоносителей при развитии АРЭ.

Здесь и на рис. 4—6, во всех абсциссе — время после пересадки опухоли, сут.; по оси ординат — активность Mn-СОД или же ее отношение к активности Си, Zn-СОД.

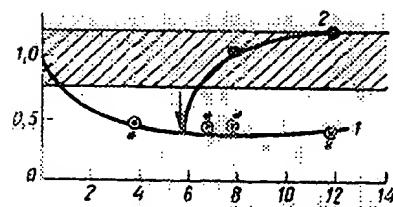


Рис. 4. Изменение отношения скорости образования супероксидных радикалов к активности Си, Zn-СОД в микросомах печени опухоленоносителей при развитии АРЭ (1) и при лечении рубоксилом (2).

По оси ординат — отношение скорости образования супероксидных радикалов к активности Си, Zn-СОД или же ее отношению к активности Си, Zn-СОД.

на скорости образования кислородных радикалов, т. е. для характеристики процесса старения используется аналогичный показатель. Отношение скорости образования супероксидных радикалов к активности СОД использовано нами для характеристики нарушений в метаболизме супероксидных радикалов при ишемии и реперфузии печени [3].

Изменения величины отношения скорости образования радикалов к активности СОД при введении интактным животным рубоксила представлены на рис. 2. Из рис. 2 следует, что достоверные изменения величины отношения имеют место только для СМЧ и могут свидетельствовать о значительном увеличении пула супероксидных радикалов в дыхательной цепи митохондрий. По имеющимся данным, антирактивные антибиотики восстанавливаются в комплексе I митохондриальной цепи переноса электронов, вероятно, НАДН-дегидрогеназой [28].

Была высказана гипотеза относительно нарушений в регуляции уровня супероксидных радикалов как одного из важных условий развития злокачественных новообразований [26], исходя из данных о высокой скорости образования супероксидных радикалов в дыхательной цепи митохондрий на фоне резкого снижения активности митохондриальной СОД в опухоли. В настоящей работе получены данные о состоянии системы супероксидный радикал — СОД в печени животных-опухоленоносителей при развитии асцитного рака Эрлиха (АРЭ) и лечении животных рубоксилом.

При введении рубоксила животным с растущим АРЭ наблюдалось продление жизни мышей. Массовая гибель нелеченных животных наступала

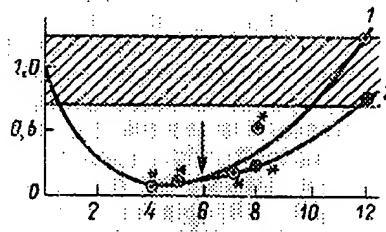


Рис. 5. Изменение отношения скорости образования супероксидных радикалов в ядрах к активности Си, Zn-СОД в печени опухоленоносителей при развитии АРЭ (1) и при лечении рубоксилом (2).

По оси ординат — отношение скорости образования супероксидных радикалов в ядрах к активности Си, Zn-СОД или же ее отношению к активности Си, Zn-СОД.

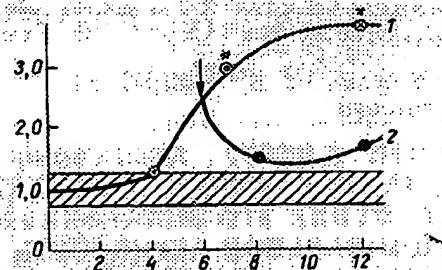


Рис. 6. Изменение отношения скорости образования супероксидных радикалов в СМЧ к активности Мп-СОД в печени опухоленосителя при развитии АРЭ (1) и при лечении рубоксилом (2).

Пункт 0 означает отношение скорости образования супероксидных радикалов в СМЧ к активности Мп-СОД при ее отсутствии в печени.

на 12-е сутки, а леченных рубоксилом — на 18-е сутки после перевивки опухоли.

Ранее было показано, что при развитии АРЭ активность Cu, Zn-СОД в цитозоле печени опухоленосителя не изменяется [9]. Как видно из рис. 3, активность Мп-СОД снижена в 2—3 раза на всех стадиях роста опухоли.

Рост АРЭ сопровождается уменьшением скорости образования супероксидных радикалов в микросомальных мембранах печени опухоленосителя в 2 раза и остается на пониженном уровне вплоть до терминальной стадии. Поскольку активность Cu, Zn-СОД не изменяется при развитии АРЭ, то кинетическая кривая изменения скорости образования радикалов в микросомах и ядрах совпадает с соответствующей кривой для отношения скорости образования радикалов к активности СОД (данные для микросом приведены на рис. 4, 1).

В ядерных мембранах печени опухоленосителя наблюдали резкое снижение скорости образования радикалов, причем на стадии максимальной скорости роста опухоли величина скорости образования радикалов составляла лишь 10 % от соответствующего значения в норме, на терминальной стадии значение скорости образования радикалов нормализовалось (рис. 5, 1). Уменьшение скорости образования радикалов на 4—6-е сутки развития опухоли может быть связано с увеличением синтеза ДНК в ядрах печени опухоленосителя. В работе [12] было показано, что при развитии АРЭ на 4—6-е сутки после перевивки опухоли в ядрах печени опухоленосителя происходит резкое (на порядок) увеличение доли клеток синтезирующих ДНК, к 8-м суткам это значение возвращается к норме. В недавней работе мы показали, что в процессе регенерации печени после частичной гепатэктомии при относительной синхронизации клеточного цикла, на стадии синтеза ДНК имеет место существенное понижение скорости образования супероксидных радикалов в ядрах при неизменной активности Cu, Zn-СОД. Относительное снижение уровня супероксидных радикалов в ядерной мемbrane на стадии синтеза ДНК мы рассматриваем как физиологический механизм защиты ДНК в процессе репликации от повреждающего действия кислородных радикалов [4].

В СМЧ скорость образования радикалов оставалась в пределах нормы на всем протяжении

роста опухоли. Однако поскольку, как отмечалось выше, развитие АРЭ протекает на пониженном уровне активности Мп-СОД, величина отношения скорости образования радикалов к активности СОД в митохондриях возрастает, что может свидетельствовать об интенсификации свободнорадикальных процессов в митохондриальных мембранах печени опухоленосителя при АРЭ (рис. 6, 1).

При лечении животных рубоксилом в микросомах и в СМЧ происходит нормализация отношения скорости образования радикалов к активности СОД (см. рис. 4, 2 и рис. 6, 2). В ядрах рубоксил не влияет на характер кинетической кривой изменения отношения скорости образования радикалов к активности СОД при развитии АРЭ (см. рис. 5, 2), поддерживая величину отношения на пониженном уровне на период продления жизни животных.

Таким образом, под влиянием рубоксила на фоне торможения роста опухоли во всех компартментах клеток печени опухоленосителя происходит восстановление баланса в системе супероксидный радикал — СОД. Обращает на себя внимание, что введение рубоксила здоровым животным вызывает существенные изменения в метаболизме супероксидных радикалов в печени, по некоторым параметрам сходные с изменениями, вызываемыми развитием опухолевого процесса. Более того, при введении рубоксила у здоровых животных понижается уровень Cu, Zn-СОД, чего не наблюдается при развитии АРЭ. Вместе с тем рубоксил при введении животным опухоленосителям оказывает нормализующее действие на систему супероксидных радикал — СОД. Эти факты позволяют предполагать, что рубоксил обладает регуляторным свойством.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вартанян Л. С., Гуревич С. М. // Вопр. мед. химии. — 1982. — № 5. — С. 23—26.
2. Вартанян Л. С., Гуревич С. М. // Биохимия. — 1989. — Т. 54, № 6. — С. 1020—1025.
3. Вартанян Л. С., Раиба Ю. Э., Наглер Л. Г. и др. // Бюл. экспер. биол. — 1990. — № 6. — С. 550—552.
4. Вартанян Л. С., Соловникова И. П., Гуревич С. М., Соколова И. С. // Биохимия. — 1992. — Т. 57, № 5. — С. 671—678.
5. Васильев Л. А., Гусева Т. И., Мах В. П. // Фармакол. и токсикол. — 1985. — № 6. — С. 33—37.
6. Григорьева И. Г., Ксеноценко М. Ю., Константинов А. А. и др. // Биохимия. — 1980. — Т. 45, № 1. — С. 75—82.
7. Деддерер Л. Ю., Горбачева Л. Б. // Актибнотики. — 1984. — № 6. — С. 442—445.
8. Коновалова Н. П., Дьячковская Р. Ф., Кукушкина Г. В. и др. // Фармакокинетика противоопухолевых препаратов. — Томск, 1987. — С. 51—55.
9. Ланкин В. З., Гуревич С. М. // Докл. АН СССР. — 1976. — Т. 216, № 5. — С. 705—708.
10. Наглер Л. Г., Макарова О. В., Замчук Л. А. и др. // Биохимия. — 1991. — Т. 56, № 4. — С. 674—680.
11. Орлов В. С. Электронная структура и свободнорадикальные механизмы цитотоксического действия антрациклиновых и пириимидотриазиновых антибиотиков. Дис. канд. хим. наук. — М., 1986. — С. 154.
12. Пальмина Н. П., Мальцева Е. Л. // Докл. АН СССР. — 1979. — Т. 245, № 2. — С. 483—484.
13. Раиба Ю. Э., Черников В. А., Байдер Л. М., Вартанян Л. С. // Биол. мембранны. — 1986. — Т. 3, № 8. — С. 838—845.
14. Раиба Ю. Э., Вартанян Л. С., Байдер Л. М., Криницкая Л. А. // Биофизика. — 1989. — Т. 34, № 1. — С. 57—62.
15. Рогова О. М., Деддерер Л. Ю., Бойков П. Я., Ко-

нрадская Н. П. // Антибиотики. — 1990. — № 5. — С. 27—30.

16. Эмануэль Н. М., Коновалова Н. П., Дьячковская Р. Ф. и др. // Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей. — Черноголовка, 1982. — С. 126—129.

17. Эмануэль Н. М., Коновалова Н. П., Дьячковская Р. Ф., Деникова Л. К. // Антибиотики. — 1982. — № 11. — С. 811—815.

18. Beauchamp Ch., Fridocic I. // *Analyst Biochem.* — 1971. — Vol. 44 N 1. — P. 276—287.

19. Chance B., Sies H., Boveris A. // *Physiol. Rev.* — 1979. — Vol. 59, N 3. — P. 537—605.

20. Culler R. G. // *Molecular Biology of Aging* / Eds A. D. Woodhead et al. — New York, 1985. — Vol. 35. — P. 15—73.

21. Doroshow J., Locker G. Y., Myers C. B. // *Cancer Treatm. Rep.* — 1979. — Vol. 63, N 5. — P. 855—860.

22. Kuthan H., Haussman H. J., Werringler J. // *Biochem. J.* — 1986. — Vol. 223, N 1. — P. 175—180.

23. Ljutakova S. G., Radanova N. A., Russakov E. M. // *Acta physiol. pharmacol. bulg.* — 1986. — Vol. 12, N 1. — P. 44—50.

24. Mauelli I., Chirdo M. R., Roillo G. // *Biochem. biophys. Res. Commun.* — 1983. — Vol. 117, N 3. — P. 677—681.

25. Murray R. J., Fisher M. T., Dubrunner P. G. // *Metalloproteins. Part 1. Metalloproteins with Redox Roles* / Ed. P. Harrison. — Basel, 1985. — P. 157—206.

26. Oberley L. W., Oberley T. D. // *J. theor. Biol.* — 1984. — Vol. 106 N 3. — P. 403—422.

27. Ornstein L., Davies B. J. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1964. — Vol. 121. — P. 321—403.

28. Powis G. // *Free Radical Biol. Med.* — 1989. — Vol. 6, N 1. — P. 63—101.

29. Salo D. G., Pacifici R. E., Lin S. W. et al. // *J. biol. Chem.* — 1990. — Vol. 265, N 2. — P. 11919—11927.

30. Saruko Y., Tanizawa H., Tazino Y. // *Jap. J. Cancer Res.* — 1989. — Vol. 80, N 1. — P. 89—94.

Поступила 03.06.92

IMPAIRMENTS IN METABOLISM OF SUPEROXIDE RADICALS IN LIVER TISSUE OF TUMOR-BEARING MICE DURING DEVELOPMENT OF EHRlich ASCITES CARCINOMA AND THE NORMALIZING EFFECT OF RUBOXYL

S. M. Gurevich, L. S. Vartanyan, L. G. Nagler

N. N. Semenov Institute of Chemical Physics, Academy of Sciences of the Russian Federation, Moscow

Activity of the systems involved in generation and utilization of superoxide radicals was studied in microsomes, mitochondria and nuclei of liver tissue from intact mice, mice with developed Ehrlich ascites carcinoma and of the animals treated with antitumoral drug ruboxyl. The ratio between the rate of superoxide radicals formation and activity of superoxide dismutase (SOD) served as specific characteristic of the  $O_2^-$ -SOD system in the corresponding compartments. During tumoral development, the pattern studied was altered in all the subcellular organelles used, thus demonstrating an impairment of free radical oxidation status in liver tissue of tumor-bearing animals. Administration of ruboxyl into healthy animals led to distinct increase in this ratio in mitochondria, while the drug normalized patterns of the  $O_2^-$ -SOD system in all the cell compartments studied in tumor-bearing animals. Ruboxyl appears to exhibit regulating effect on free radical oxidation.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.127-003.46:616.153.915

Ю. Н. Боринский, И. В. Парамонова,  
С. Н. Корнышев

ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР РАЗЛИЧНЫХ ЗОН МИОКАРДА, ПОРАЖЕННОГО ИНФАРКТОМ, КАК ОТРАЖЕНИЕ ЕГО МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ В ПЕРИОД, ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ ЛЕТАЛЬНОМУ ИСХОДУ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Тверской медицинский институт

При инфаркте миокарда в кардиомиоцитах происходит значительное нарушение многих видов обмена веществ. В основе развития этого патологического состояния лежат дефицит кислорода и снижение поступления к клеткам различных метаболитов, что ведет к накоплению в миокарде НАДН<sub>2</sub> и НАДФН<sub>2</sub> [3, 22], нарушению в митохондриях функции дыхательной цепи [17, 23] и в конечном счете снижению содержания АТФ [6, 16]. Снижение уровня АТФ и накопление АМФ активируют в миокарде ключевые ферменты гликолиза как важного источника энергии [21]. При этом, однако, в цитоплазме клеток возрастает образование конечного продукта гликолиза — молочной кислоты. Ее уровень в кардиомиоцитах при инфаркте всего за несколько минут может повыситься в десятки раз [7, 15]. Миокард из органа, поглощающего с энергетической целью лактат, превращается в орган, продуктирующий его. Накапливаясь в цитоплазме клеток, она ингибитирует по принципу обратной связи окисление НАДН<sub>2</sub> в последней реакции гликолиза и тем самым ограничивает образование АТФ гликолитическим путем. В результате важный для поддержания метаболической и функциональной активности миокарда компенсаторно-приспособительный процесс (гликолиз), превышающий меру накопления молочной кислоты, приобретает патологический характер. У больных инфарктом миокарда нарастают функциональные нарушения, аритмии и прогноз заболевания в целом ухудшается [9].

Широко известны другие пути окисления НАДН<sub>2</sub> и НАДФН<sub>2</sub> без участия кислорода. Наиболее мощные и емкие из них связаны с биосинтезом жирных кислот и других классов липидов. При инфаркте миокарда и дефиците кислорода указанные пути окисления кофакторов дегидрогеназ, очевидно, могут привести к повышению в крови и кардиомиоцитах уровня не только молочной кислоты, но и липидов, стать причиной нарушения функции миокарда при чрезмерном накоплении последних в клетках. Механизмы изменения липидного состава различных зон миокарда, пораженного инфарктом, изучены недостаточно.

В связи с вышеизложенным нами у больных, умерших от инфаркта, изучен липидный спектр различных зон миокарда и обсужден вопрос о значении реакций обмена липидов для проявления этим органом метаболической и функциональной активности.

Методика. Исследования проведены на миокарде больных, скоропостижно скончавшихся от